

# Neuropeptiden en cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens

Citation for published version (APA):

Jolles, J., & Verhoeven, W. M. A. (1981). Neuropeptiden en cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens. In D. L. Knook (Ed.), *Dementie en hersenveroudering* (pp. 103-121). Stafleu.

## Document status and date:

Published: 01/01/1981

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

# Neuropeptiden en cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens

DR. J. JOLLES EN DR. W. M. A. VERHOEVEN

## Inleiding

Een belangrijk kenmerk van dementie is de geleidelijke achteruitgang van alle vaardigheden die gedurende het leven zijn verworven. De kern van het klinische beeld wordt gevormd door stoornissen in het geheugen voor recente feiten en gebeurtenissen en ook in het verlies van het geheugen voor de eigen levensgeschiedenis. Dat gewoonlijk ook de oriëntatie in tijd, plaats en persoon is gestoord, benadrukt het feit dat geheugenstoornissen tot de kernproblemen van de bejaarde patiënt behoren. Immers, de oriëntatie in een nieuwe omgeving is gebonden aan het geheugen voor recente feiten en gebeurtenissen, terwijl ook het geheugen een belangrijke rol speelt in het herkennen van naam en identiteit van personen (Stam<sup>1</sup>). Hetzelfde geldt voor de oriëntatie in de tijd. Voorts komen bij verder gedementeerde patiënten vrijwel altijd functiestoornissen voor die samenhangen met het verlies van door onderwijs en ervaring verkregen vaardigheden en kennis.

De opvatting dat geheugenstoornissen tot de kern van het probleem van de demente patiënt behoren, impliceert dat onderzoek naar geheugenstoornissen in het algemeen een bijdrage zou kunnen leveren tot een beter begrip van de (pre)seniele dementie. Zo heeft klinisch-neurologisch en -neuropsychologisch onderzoek naar de aard van de geheugenproblemen van andere soorten patiënten informatie opgeleverd over het betrokken cerebraal substraat en over overeenkomsten en verschillen met de stoornissen die specifiek zijn voor de (pre)seniele dementie (Newcombe<sup>2</sup>). Ook dierexperimenteel onderzoek heeft hierover veel informatie opgeleverd, en wel vooral over de betrokkenheid van endogeen in de hersenen voorkomende stoffen, de neuropeptiden (Van Ree e.a.<sup>3</sup>, Rigter en Crabbe<sup>4</sup>, De Wied<sup>5</sup>, Van Wimersma Greidanus e.a.<sup>6</sup>). Dit artikel heeft de relatie tussen neuropeptiden en geheugen tot onderwerp. Er wordt een

overzicht gegeven van de huidige stand van kennis, waarbij de nadruk zal liggen bij het hypofyseachterkwabhormoon vasopressine omdat van dit peptide ook anti-amnestische effecten zijn gerapporteerd bij de mens. Het onderzoek naar experimenteel opgewekte geheugenstoornissen bij proefdieren zal worden besproken, evenals de huidige stand van kennis met betrekking tot het betrokken cerebraal substraat. Na een evaluatie van de literatuur over de effecten van vasopressine op de cognitieve functies van diverse soorten geheugengestoorde patiënten zal gepoogd worden aan te geven op welke manier deze kennis van belang zou kunnen zijn voor een beter begrip van de cognitieve functiestoornissen die gepaard gaan met dementie en voor de mogelijke behandeling daarvan.

### **Neuropeptiden en geheugen**

Dat hypofysehormonen en daaraan verwante peptiden een rol spelen bij geheugenstoornissen bij proefdieren is een conclusie die voortkomt uit het pionierswerk van De Wied en zijn medewerkers (De Wied<sup>7</sup>). Het was al lang bekend dat uit de hypofyse afkomstige hormonen via de bloedstroom hun doelorganen in het lichaam bereiken. Zo zorgen deze hormonen ervoor dat het lichaam optimaal voorbereid is op gedrag dat in een bepaalde omgeving nodig is. Het is echter pas sinds de jaren zestig bekend dat deze hormonen niet alleen op perifere organen werken, maar dat ook de hersenen zelf als doelorgaan kunnen optreden (De Wied<sup>7</sup>). Het bleek dat ratten waarvan de hypofyse operatief was verwijderd ernstig waren gestoord in aanleren ('acquisitie') of onthouden ('retentie') van bepaalde vormen van aversief gemotiveerd gedrag, namelijk het vermijden van een milde elektrische voetschok ('vermijdingsgedrag'). Wanneer deze hypofyseloze ratten werden behandeld met hypofysehormonen zoals het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of vasopressine werd de stoornis opgeheven (Bohus e.a.<sup>8</sup>, De Wied<sup>7</sup>). Ook fragmenten van de genoemde hormonen die vrij zijn van de klassiek-endocriene effecten (b.v. ACTH-4-10 en desglycinamide<sup>9</sup>-lysine<sup>8</sup>-vasopressine: DGLVP, zie tabel IX) bleken in staat de gedragseffecten te sorteren. Deze bevinding was van groot theoretisch belang, aangezien ze suggereerde dat de gedragseffecten niet gemedieerd worden door de perifere organen en dus te wijten zijn aan directe werking van het hormoon op het zenuwstelsel. Voor deze opvatting pleit ook het feit dat de

**Tabel IX.** Aminozuurvolgorde van enkele relevante neuropeptiden.

Arginine <sup>8</sup> -vasopressine (AVP)	H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH <sub>2</sub>
Lysine <sup>8</sup> -vasopressine (LVP)	H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH <sub>2</sub>
Desglycinamide <sup>9</sup> -arginine <sup>8</sup> -vasopressine (DGAVP)	H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-OH
Desglycinamide <sup>9</sup> -lysine <sup>8</sup> -vasopressine (DGLVP)	H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-OH
1-Desamino-D-arginine <sup>8</sup> -vasopressine (DDAVP)	(desamino) Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH <sub>2</sub> <sup>D</sup>
Oxytocine (OXT)	H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH <sub>2</sub>
ACTH (4-10)	H-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-OH

effectieve dosis van het hormoon vermindert naarmate het peptide directer toegang heeft tot het zenuwstelsel. Zo is bij intracerebro-ventriculaire toediening 100-1000-maal minder peptide nodig dan na perifere toediening (b.v. subcutaan) terwijl nog eens 20-40-maal minder nodig is als de stof direct in specifieke hersenkernen wordt aangebracht. Vanwege de centrale effecten worden de betrokken peptiden ook wel 'neuropeptiden' genoemd; deze term wordt gebruikt om die peptiden aan te duiden die invloed hebben op het zenuwstelsel en/of daarin voorkomen.

Een theoretisch probleem van de eerste orde is de vraag hoe de hypofysaire neuropeptiden toegang krijgen tot de hersenen om hun gedragseffect te kunnen sorteren. Het bestaan van de bloed-hersenbarrière voorkomt immers het directe transport van de peptiden via het bloed naar het hersenweefsel. Een andere mogelijkheid is het retrograad transport door de hypofysesteel naar de hersenen toe. Recentelijk is echter gebleken dat de neuropeptiden ook endogeen in de hersenen voorkomen en dat er uitgebreide neuronale netwerken bestaan die de peptiden door de hersenen vervoeren. Deze bevindingen zijn gedaan voor zowel de peptiden die verwant zijn aan de hypofysevoorkwabhormonen (ACTH, MSH (melanoforenstimulerend hormoon) en  $\beta$ -LPH (lipotroop hormoon) en voor peptiden verwant aan de achterkwabhormonen vasopressine en oxytocine.

Zo blijkt argininevasopressine (AVP) bij zoogdieren te worden gesynthetiseerd in enkele kernen in de mediale en anterior hypothalamus. Daarvandaan leiden peptiderge neuronen enerzijds naar de hypofyse en anderzijds naar diverse voor de regulatie van het gedrag cruciale hersengebieden (Buys<sup>9</sup>, Sofroniew en Weindl<sup>10</sup>, zie onder).

Dat het de endogeen in de hersenen vrijgemaakte vasopressine is die de belangrijke rol speelt bij leren en geheugen blijkt ook uit het onderzoek waarin bij ratten experimenteel een geheugenstoornis werd opgewekt door de behandeling met antilichamen tegen vasopressine (Dogterom<sup>11</sup>, Van Wimersma Greidanus e.a.<sup>12</sup>); deze dieren waren ernstig gestoord na toediening van het antilichaam in de hersenventrikels, maar niet na intraveneuze toediening. Dit geeft aan dat het de endogeen in de hersenen voorkomende vasopressine is die voor het gedrag belangrijk is.

Ook met betrekking tot de gedragseffecten van hypofysevoorkwabhormonen zoals ACTH gelden argumenten zoals bovengenoemd: endogeen in de hersenen voorkomende neuropeptiden spelen een belangrijke rol. Toch zijn ook de uit de hypofyse afkomstige neuropeptiden in dit opzicht van belang, omdat na hypofysectomie een leer- en geheugenstoornis optreedt die niet alleen verklaard kan worden uit het stofwisselingseffect van de behandeling. Er kan daarom worden geconcludeerd dat zowel neuropeptiden van hypofysaire oorsprong als de endogeen in de hersenen uitgescheiden neuropeptiden van belang zijn voor het gedrag (De Wied en Jolles<sup>13</sup>).

### **Vasopressine, leren en geheugen**

Zoals boven beschreven, zijn de gedragseffecten van de neuropeptiden het eerst beschreven bij hypofyseloze dieren. Door selectief de hypofysevoor- of achterkwab te verwijderen, bleek dat het gebrek aan de peptiden van de ACTH/MSH/LPH-familie (voorkwab) en de vasopressine/oxytocine-familie (achterkwab) belangrijk waren voor actief en passief vermijdingsgedrag. Toediening van de betrokken hormonen of fragmenten daarvan normaliseerde het gestoorde gedrag. Later bleek dat deze peptiden hun gedragseffect ook sorteerden in intacte, normale dieren: na behandeling met vasopressine bleek het aanleren en onthouden van het vermijdingsgedrag verbeterd.

De opvatting dat vasopressine wellicht een fysiologische rol speelt

in geheugenprocessen werd bevestigd door onderzoek dat is verricht met een ander diermodel (Van Wimersma Greidanus e.a.<sup>14</sup>). Ratten van de Brattleborostam die als gevolg van een genetisch defect in de synthese van vasopressine lijden aan een diabetes insipidus (DI), blijken óók gestoord te zijn in actief en passief vermijdingsgedrag zoals dat in een aantal verschillende gedragsopstellingen gemeten kan worden. Op het zogenaamde één-trial-passief-vermijdingsgedrag is dit defect het duidelijkst manifest. Ratten die homozygoot zijn voor diabetes insipidus (HO-DI) vertonen geen vermijdingsgedrag wanneer zij 24, 48 of 72 uur na de leer-trial getest worden. Dit in tegenstelling tot heterozygote dieren (HE-DI). Als de HO-DI-dieren direct na de leertrial worden behandeld met AVP of DGLVP wordt het gedrag genormaliseerd. De HO-DI-dieren blijken wel vermijdingsgedrag te vertonen wanneer ze direct na de leer-trial worden getest, wat suggereert dat het onthouden (retentie) en niet het leren is verstoord door afwezigheid van het peptide.

Zoals boven beschreven, kan ook een experimentele geheugenstoornis worden opgewekt door het endogeen in de hersenen aanwezige vasopressine te neutraliseren door een specifiek antiserum (Dogterom<sup>11</sup>, Van Wimersma Greidanus e.a.<sup>12</sup>). Na deze behandeling bleek het vermijdingsgedrag op dezelfde manier te zijn gestoord als bij de Brattleborodieren. Er bleek een sterk verminderde prestatie als de retentie na 24 en 48 uur werd gemeten, maar niet als de retentietest binnen drie uur na de leer-trial werd uitgevoerd. Ook dit suggereerde dat vasopressine veeleer betrokken is bij geheugenprocessen dan bij leren.

Zoals uit deze experimenten al bleek, is de gedragsactieve werking van het neuropeptide zeer afhankelijk van de tijden die liggen tussen leer-trial, peptidetoediening en retentietest. Deze gegevens leveren informatie op over de processen waarop het peptide zijn effect sorteert: dat toediening van het peptide na de leer-trial het passief vermijdingsgedrag bevorderde dat 24 uur later gemeten werd, suggereerde dat het direct werkt op een of ander aspect van de geheugenopslag (consolidatie). Het is immers in dit geval logisch onmogelijk dat de betere retentie een gevolg is van verhoogde aandacht, arousal of motivatie (Rigter en Crabbe<sup>4</sup>). Het feit dat vasopressine ook bij intacte dieren de retentie bevordert als het vlak voor de retentietest wordt toegediend, geeft extra informatie over de aard van het peptide-effect. In dergelijke situaties is er maar een leer-trial; dat vasopressine de retentie 24 uur later verbetert kan dus niet

worden verklaard als een effect op de consolidatie. Het lijkt er veeleer op dat het peptide zijn werking sorteert door een effect op zowel de opslag van informatie als op het oproepen daarvan (retrieval), of op een proces dat aan beide ten grondslag ligt.

Een zelfde conclusie komt voort uit de studies waarin bij proefdieren experimenteel geheugenstoornissen worden opgewekt met behulp van puromycine- of CO<sub>2</sub>-behandeling of 'electroconvulsive shock' (ECS). Zo bleek DGLVP het geheugenverlies tegen te gaan dat werd geïnduceerd door injectie van puromycine. Ook de amnesie die werd opgewekt door CO<sub>2</sub> of ECS bleek te worden tegengegaan door dit peptide wanneer het direct na de leer-trial of een uur voor de retentietest werd toegediend. Ook deze resultaten zijn geïnterpreteerd in termen van verbeterde geheugenconsolidatie en retrieval (Rigter en Crabbe<sup>4</sup>).

Uit onderzoek met een uit varkenshypofyse geïsoleerde vasopressinefragment (DGLVP) bleek dat dit vasopressinefragment vrijwel alle klassiek-endocriene activiteit (op de waterhuishouding en de bloeddruk) heeft verloren, maar de gedragsactiviteit volledig behouden heeft. Uit structuurwerkingsonderzoek bleek dat de structureel sterk verwante hormonen vasopressine en oxytocine een tegengesteld effect hebben op het vermijdingsgedrag: waar vasopressine zorgt voor beter onthouden, lijkt oxytocine juist het vergeten te bevorderen. Ook zijn er aanwijzingen dat de ringstructuur van beide hormonen de voor geheugenconsolidatie belangrijke informatie bevat, terwijl de staart meer betrokken is bij retrieval-processen (De Wied<sup>5</sup>).

### **Verschillen in de gedragseffecten tussen vasopressine en ACTH**

In een aantal opzichten blijken de effecten van de vasopressineachtige peptiden (op de consolidatie in en retrieval uit het geheugen) te verschillen van die van de ACTH-familie. Een belangrijk verschil heeft betrekking op de *duur* van het effect: in een experiment waarin aan hypofyselose dieren gedurende zeven dagen ACTH4-10 of LVP werd toegediend, bleek het aanleren van geconditioneerd vermijdingsgedrag daardoor genormaliseerd. Toen de peptidetoediening na deze week werd gestopt, bleek de prestatie van ACTH-behandelde dieren snel te verminderen. De LVP-behandelde dieren echter, ble-

ven nog dagen achtereen een maximaal vermijdingsgedrag tentoon spreiden (Bohus e.a.<sup>8</sup>). Een dergelijk verschil in gedragseffect tussen ACTH-achtige en vasopressineachtige peptiden is ook gevonden bij intacte ratten: ACTH heeft een korte-termijneffect dat blijkt uit het feit dat de invloed van een enkele injectie van dit peptide enkele uren meetbaar is; aan de andere kant is het effect van een injectie van vasopressine na verscheidene dagen nòg manifest, en is dus een lange-termijneffect.

De effecten van ACTH werden ook anders geïnterpreteerd dan die van vasopressine: ACTH en haar fragmenten beïnvloeden geconditioneerd gedrag dat is gemotiveerd door angst, pijn, voedsel en seks; deze effecten lijken het beste beschreven te kunnen worden in termen van (tijdelijk) verhoogde aandacht of motivatie (De Wied<sup>5</sup>, De Wied en Jolles<sup>13</sup>). Deze conclusie komt voort uit zowel gedragsfarmacologische als elektrofysiologische studies. Uit het laatste type onderzoek kwam naar voren dat ACTH een activerende invloed heeft op een hersensysteem dat de waakzaamheid van het organisme reguleert. Dit effect op de aandacht lijkt specifiek te zijn, aangezien de motoriek, als een maat voor algemene arousal, niet door het peptide wordt beïnvloed.

Uit het voorgaande bleek dat de verschillen in effect van de vasopressineachtige en de ACTH-achtige neuropeptiden in de eerste plaats bestaan uit het lange-termijn- respectievelijk korte-termijneffect. In de tweede plaats lijken de effecten van vasopressine te berusten op een beïnvloeding van geheugenprocessen (consolidatie en retrieval), terwijl die van ACTH veeleer liggen in een verhoogde aandacht of motivatie.

### **De plaats van werking van vasopressine in de hersenen**

De vraag waar zich in de hersenen de voor vasopressine gevoelige plaatsen bevinden en hoe het hormoon daar fysiologisch terecht zou kunnen komen, is belangrijk om te kunnen vergelijken of deze plaatsen of banen overeenkomen met degene die voor de geheugenstoornissen bij dier en mens een essentiële rol blijken te spelen. Onze kennis omtrent de lokalisatie van neuropeptidebevattende banen in de hersenen is de laatste jaren aanzienlijk toegenomen, zodat nu duidelijk is dat direct transport van vasopressine via peptiderge vezels plaatsvindt en dat het peptide direct op plaatsen in de hersenen wordt afgeleverd waar het zijn effect kan sorteren.



AVP wordt geproduceerd in de Nucleus Supraopticus (SON), de Nucleus Paraventricularis (PVN) en de Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) (Buys<sup>9</sup>, Sofroniew en Weindl<sup>10</sup>). Peptidebevattende neuronen lopen vandaar naar de neurohypofyse en de Eminencia Medialis alwaar het hormoon aan het bloed wordt afgegeven en zo beschikbaar komt voor transport naar perifere doelorganen. Andere vasopressinerge vezels waaieren van de genoemde drie hypothalamische kernen uit over de hersenen en innervieren structuren in het limbische systeem en hersenstam terwijl ze aantoonbaar zijn tot in de neocortex en het ruggemerg. De banen die ontspringen in de SCN, lopen naar het laterale septum, de laterale habenula, de amygdala en de dorsomediale kern van de hypothalamus. De PVN en de SON zenden banen naar onder andere het mediale septum, de ventrale hippocampus, de amygdala, belangrijke kernen in de lagere hersenstam zoals de locus coeruleus, en naar het ruggemerg. Ook naar de Corpora Mamillaria lopen vasopressinebevattende neuronen uit de PVN. Deze uit immunohistochemisch onderzoek komende gegevens zijn bevestigd door radioimmunoassay in uitgedissecteerde hersengebieden. Overigens is er, ondanks uitvoerig onderzoek, geen evidentie dat vasopressinerge vezels – althans bij de volwassen rat – ook in de ventrikelwand zouden eindigen (Buys<sup>9</sup>).

Het grote belang van de bevindingen in deze lokalisatiestudies is dat zij een relatie leggen tussen de resultaten van een aantal verschillendsoortige onderzoekingen. Er zijn experimenten gedaan waarin kleine hersendelen of -kernen óf met behulp van een microinjectietechniek van vasopressine werden voorzien, óf juist gelaeleerd. Uit de resultaten bleek dat limbische structuren van essentieel belang zijn voor de gedragseffecten van vasopressine. Dit gold in het bijzonder voor die hersenstructuren waar ook vasopressinerge vezels eindigen. Zo bleek de consolidatie in het geheugen ernstig gestoord door laesies in het septum, amygdala en de dorsale hippocampus (Van Wimersma Greidanus e.a. <sup>15</sup>). Niet alleen in het dieronderzoek maar ook in klinisch-neurologisch/neuropsychologisch onderzoek bij de mens bleken de genoemde structuren van belang te zijn (Newcombe<sup>2</sup>). Zo zou de geheugenstoornis die specifiek is voor het syndroom van Korsakoff samenhangen met laesies in Corpora Mamillaria, hippocampus en vooral de dorsomediale kern van de thalamus. Bij de geheugenstoornissen die het gevolg zijn van herpes simplex encephalitis blijken naast deze laesies ook de corticale componenten van het limbische systeem en met name de hippocampus

aangedaan. Bij meer globale geheugenstoornissen bleken speciaal hippocampus en amygdala van belang te zijn. Ook is bekend dat geheugenstoornissen het gevolg kunnen zijn van een tumor in deze structuren of in de hypofyse (Luria<sup>16</sup>).

Wat betreft het mechanisme van werking van vasopressine, is gebleken dat de neurotransmitters noradrenaline (NA) en dopamine (DA) een belangrijke rol spelen. Deze catecholaminen zijn belangrijk voor geheugenprocessen in het algemeen. Als bij voorbeeld de centrale beschikbaarheid van deze neurotransmitters wordt verminderd, worden consolidatie en retrieval van actief en passief vermindingsgedrag sterk belemmerd: het specifiek remmen van de enzymen die catecholaminen aanmaken, leidt tot amnesie. Vasopressine nu, blijkt invloed te hebben op de turnover van deze neurotransmitters. Na intraventriculaire toediening zorgde AVP voor een verhoogde noradrenerge neurotransmissie in dorsale septum, hippocampus, nucleus parafascicularis en locus coeruleus, terwijl de dopaminerge transmissie in nigrastriatale banen eveneens was versneld door het neuropeptide (Tanaka e.a.<sup>17</sup>, Versteeg e.a.<sup>18</sup>). Zoals boven beschreven, zijn dit plaatsen in de hersenen die ook om andere redenen zijn geïmpliceerd in zowel het effect van vasopressine als in geheugenprocessen.

De resultaten suggereerden dat vasopressine een modulator zou kunnen zijn van het catecholaminemetabolisme. Deze interpretatie sluit niet uit dat het neuropeptide een rol als neurotransmitter heeft, gezien de eindigingen van vasopressinerge neuronen in lateraal septum, laterale habenula en amygdala alwaar geen catecholaminerge neuronen bekend zijn (Buys<sup>9</sup>). Voor een functionele interpretatie van de in die structuren gevonden peptidesystemen is het daarom belangrijk om ook op deze plaatsen de aard van de postsynaptische cel te onderzoeken en met name na te gaan welke transmitter door deze cel wordt geproduceerd.

### **Effecten van neuropeptiden op cognitieve functiestoornissen bij de mens**

De conclusie uit de bovenbeschreven studies van vooral De Wied en zijn medewerkers dat neuropeptiden verwant aan ACTH en vasopressine een invloed hebben op leren en geheugen bij proefdieren, suggereerde dat deze stoffen een mogelijke toepassing zouden kun-

nen hebben in de kliniek. Met het neuropeptide ACTH4-10 en een ACTH4-9-analoon zijn tot dusver een aantal studies verricht met gezonde vrijwilligers en met patiënten lijdend aan cognitieve functiestoornissen. Een algemene conclusie uit deze studies is dat de van ACTH afgeleide neuropeptiden de proefpersonen helpen om gedurende langere tijd op een taak geconcentreerd te blijven (Gaillard<sup>19</sup>). Dit effect op de taakgerichte motivatie bij de mens doet denken aan de gegevens uit dierexperimenten, waarin het peptide-effect werd geïnterpreteerd in termen van verhoogde aandacht en motivatie. Er is geen evidentie dat ACTH-achtige peptiden bij de mens een direct effect hebben op specifiekere cognitieve processen die te maken hebben met leren en geheugen. Wel zou een ACTH4-9-analoon een aanzienlijk effect op de stemming hebben. Bij bejaarde patiënten bleek dit peptide de angst (gemeten op een zelfbeoordelingsschaal) te verminderen, evenals de depressiviteit terwijl deze patiënten meer gemotiveerd en vriendelijk waren en meer open en sociaal gedrag vertoonden (Pigache en Rigter<sup>20</sup>).

Klinische studies naar de gedragseffecten van vasopressine zijn pas sinds 1978 verricht. Veel meer dan met ACTH het geval was, is gezocht naar eventuele anti-amnestische effecten van dit hypofyse-achterkwabhornormoon, en deze effecten zijn bestudeerd in een aantal patiënten met verschillende soorten geheugenstoornissen. De resultaten van deze studies zullen hierna wat uitvoeriger worden vergeleken omdat zo'n vergelijking tot dusver niet is verricht. Er zijn vier hoofdverschilpunten tussen deze studies.

1. De aard van de onderzochte patiëntenpopulatie. De tot heden verrichte studies richtten zich op patiënten met geheugenstoornissen samenhangend met schedeltrauma (4 studies), chronisch alcoholisme (4 studies), (pre)seniele dementie (3 studies), depressie (2 studies), diabetes insipidus (2 studies), ziekte van Lesch Nyhan (1 studie). Ook bejaarden zonder geheugenstoornis (1 studie) en jonge volwassenen zonder geheugenstoornis (1 studie) zijn onderzocht.
2. De wijze waarop de geheugenstoornis en dus ook het behandelingseffect werd gemeten. De gegevens over geheugenfunctie kwamen voort uit 'het klinisch oordeel van de behandelend arts', uit individuele testen die een of ander aspect van geheugen of aandacht maten of uit uitvoerige testbatterijen die een combinatie maten van allerlei functies.
3. De toedieningsvorm van het hormoon (zie ook tabel IX); de

meeste studies maakten gebruik van het moederhormoon in de vorm van LVP. In een aantal andere studies is DDAVP (1-desamino-D-arginine<sup>8</sup>-vasopressine) gebruikt. Dit vasopressine-analoon heeft dezelfde antidiuretische werking als het moederhormoon maar heeft het voordeel van een langere werkingsduur en minder cardiovasculaire effecten dan AVP of LVP. Ten slotte is ook het DGAVP (in twee studies) uitgetest. Het is met dit peptide dat in proefdierexperimenten veel ervaring is opgedaan en dat wellicht voor het hier beschreven klinische onderzoek optimaal zou zijn omdat het op gedrag actief is maar nagenoeg alle klassiek-endocriene effecten (antidiuretische en cardiovasculaire) verloren heeft.

4. De toedieningswijze (intramusculair, i.m.; intraveneus, i.v.; intranasaal, i.n.) en toedieningsduur verschilden van studie tot studie. De toedieningsfrequentie varieerde van een keer tot maanden achtereens.

Ondanks dat deze inhoudelijke verschillen bestaan tussen de verschillende studies blijkt het toch mogelijk een aantal algemene uitspraken te doen naar aanleiding van de onderzoeksresultaten.

### **Vasopressine en geheugenstoornissen bij de mens**

De eerste klinische trial naar het effect van vasopressine werd verricht op patiënten met een amnestisch syndroom tengevolge van schedeltrauma (drie patiënten) en chronisch alcoholisme (één patiënt) (Oliveros e.a.<sup>21</sup>); zie tabel X). De behandeling gebeurde met LVP dat intranasaal per neusspray werd toegediend. De geheugenfuncties werden niet systematisch gemeten; een klinische verbetering was echter bij alle vier patiënten waarneembaar na een tijdsverloop van 3 tot 9 dagen vanaf de hormoontoediening. Ook in een andere studie waarin een alcoholicus met een amnestisch syndroom werd behandeld met LVP werd een duidelijke verbetering gerapporteerd: deze patiënt zou minder vergeetachtig zijn en een betere concentratie, aandacht en tijdsoriëntatie hebben (Le Boeuf e.a.<sup>22</sup>). Andere onderzoekers hebben echter geen effect van vasopressine kunnen vinden in geheugengestoorde alcoholici die ouder en ernstiger gestoord waren (Blake e.a.<sup>23</sup>, Tinklenberg en Berger<sup>24</sup>). Er is gesuggereerd dat dit gebrek aan effect van het peptide kan samenhangen met de mate waarin degeneratieve processen in het hersenweefsel hebben plaatsgevonden.

**Tabel X.** Klinische studies naar de effecten van vasopressine bij geheugengestoorde patiënten.

<i>Diagnose</i>	<i>Auteurs</i>	<i>N</i>	<i>peptide*</i>	<i>design</i>	<i>Verbe- terd geheu- gen</i>	<i>Verbe- terde stem- ming</i>
Schedel- trauma	Oliveros e.a.	3	LVP	A	3	3
	Jenkins e.a.	6	LVP, DDAVP, DGAVP	A	—	
	Koch e.a.	8	LVP	B	—	5
	Timsit-Berthier e.a.	7	LVP	A/B	5	1
Chronisch alcoholisme	Oliveros e.a.	1	LVP	A	1	1
	Le Boeff e.a.	1	LVP	A	1	
	Blake e.a.	2	LVP	A	—	
	Tinklenberg e.a.	4	DDAVP	B	—	
(Pre)seniele dementie	Delwaide e.a.	10	LVP	C	9	
	Gold e.a.	6	DDAVP	B	4	
	Tinklenberg e.a.	3	DDAVP	B	—	
	Gold e.a.	4	DDAVP	B	3	2
Depressie	Weingartner e.a.	2	DDAVP	B	2	2
	Gilot e.a.	5	DDAVP	A	5	
Diabetes insipidus	Waggoner e.a.	5	DDAVP	A	—	5
	Laczi e.a.	16	LVP, DDAVP	D	16	
Lesch Nyhan Niet- geheugen- gestoorde jonge volwassenen	Anderson e.a.	3	DDAVP	B	3	
	Gold e.a.	6	DDAVP	B	6	
	Laczi e.a.	10	LVP, DDAVP	D	10	
Niet- geheugen- gestoorde bejaarden	Legros e.a.	12	LVP	B	12	
		114			80	19

A Open pilot-studie  
B Dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.  
C Enkelblinde studie  
D Dubbelblinde cross-over-studie

\* Voor verklaring afkortingen, zie tabel IX.

Dat een mogelijk therapeutisch effect van het peptide in verband kan staan met de mate waarin de hersenen beschadigd zijn kan ook blijken uit studies met patiënten lijdend aan geheugenstoornissen als gevolg van schedeltrauma. In een studie waarin zes ernstige

traumapatiënten werden behandeld met een lage hoeveelheid DDAVP of LVP was geen enkel effect aantoonbaar terwijl ook een followup-studie met een tienvoudige dosis DDAVP of DGAVP geen enkel effect te zien gaf (Jenkins e.a.<sup>25</sup>). Ook een andere studie met ernstige traumapatiënten die lang bewusteloos waren geweest, rapporteerde dat vasopressine geen effect had (Koch-Henriksen en Nielsen<sup>26</sup>). In een onderzoek echter waarin alleen lichte traumapatiënten waren opgenomen (de amnesie was het enige restprobleem van het schedeltrauma) werden wel significante effecten geconstateerd (Timsit-Berthier e.a.<sup>27</sup>). Vijf van de zeven onderzochte patiënten vertoonden na LVP-behandeling een verbetering op testen die 'aandacht' of 'korte termijn visuele retentie' zouden meten, terwijl ook een duidelijke klinische verbetering gevonden is op de algemene activiteit, motivatie en sociaal aanpassingsvermogen. Dit peptide-effect bleek zich op te bouwen en was pas na weken tot maanden optimaal. In dit onderzoek werd ook gevonden dat de zeven geheugengestoorde patiënten een sterk verlaagde spiegel hadden van neurofysine-1, het vasopressinetransporteiwit. Bij vier van de vijf verbeterde patiënten steeg de neurofysine-1-spiegel tot normale waarden na toediening van LVP.

Onderzoek met geheugengestoorde traumapatiënten is ook verricht door onze groep (Verhoeven e.a.<sup>28</sup>). In deze preliminaire studie waren patiënten opgenomen lijdend aan een amnestisch syndroom als gevolg van schedeltrauma (N=6), cerebrale hypoxie (N=2), cerebrale vasculaire insufficiëntie (N=1), en links-temporale trepanatie wegens trigeminus-neuralgie (N = 1). Er konden echter geen effecten van intranasaal toegediend DGAVP worden aangetoond op de gebruikte psychologische testen. In deze testen werd vooral een beroep gedaan op het onmiddellijk geheugen. Ook de basale waarden van vasopressine en neurofysine zowel in bloed als in liquor bleken bij alle patiënten binnen normale grenzen te liggen. Ook werd bij geen van de patiënten een verandering in vasopressine- of neurofysinespiegels gemeten tijdens de peptidebehandeling. Wel berichtten zes van de tien patiënten een subjectieve verbetering vanaf de vierde dag van de peptidebehandeling.

Klinisch onderzoek is ook verricht naar de geheugeneffecten van vasopressine bij oudere patiënten. Twaalf patiënten tussen 50 en 64 jaar die waren gehospitaliseerd met hart- of ingewandstoornissen werden behandeld met LVP (Legros e.a.<sup>29</sup>). Deze patiënten presteerden beter op bepaalde aandachts- en geheugentaken dan controle-

personen. Dezelfde groep onderzoekers rapporteerde later dat de scores op een bepaalde geheugentest zouden correleren met de neurofysine-1-spiegel in het bloed. Ook bij oudere patiënten met de diagnose seniele dementie (gemiddelde leeftijd 80 jaar) is een effect van vasopressine gevonden (Deliwaide e.a.<sup>30</sup>): een enkele toediening van LVP verbeterde de prestatie van negen van de tien patiënten. Opmerkelijk was de bevinding dat het peptide-effect 48 uur na toediening nog steeds aanwezig was. Zo wordt ook door een andere groep onderzoekers gerapporteerd dat enkele door hun onderzochte patiënten met de ziekte van Alzheimer óók een betrouwbare verbetering in geheugenfuncties zouden bezitten na behandeling met DDAVP (Weingartner e.a.<sup>31</sup>). In een andere preliminaire studie met patiënten met de ziekte van Alzheimer die met DDAVP werden behandeld, werden echter op geen enkele van de onderzochte parameters significante effecten gevonden.

Een aantal positieve bevindingen is gerapporteerd voor het effect van vasopressine bij depressieve patiënten. In een eerste studie werden vier vrouwen met een endogene stemmingsverstoring en cognitieve stoornissen behandeld met DDAVP (Weingartner e.a.<sup>31</sup>, Gold e.a.<sup>32</sup>). Drie van de vier patiënten vertoonden een significante verbetering op deze cognitieve stoornissen als gevolg van de behandeling, al vielen zij vier weken na staken van de behandeling weer terug tot het oude prestatieniveau. Ook zes jonge, gezonde volwassenen bleken een significant verbeterde leer- en geheugenprestatie te bezitten onder vasopressine (Weingartner e.a.<sup>31</sup>). In een volgende studie van dezelfde groep werd aan twee depressieve patiënten DDAVP toegediend voor elektroshockbehandeling (ECS) en bleek het peptide voor ECS karakteristieke retrograde amnesie tegen te gaan.

Ten slotte is gerapporteerd dat DDAVP in staat is om een gestoord passief vermijdingsgedrag op te heffen (namelijk het automutilatiegedrag van kinderen met de ziekte van Lesch Nyhan; Anderson e.a.<sup>33</sup>) terwijl LVP een prestatieverbeterende werking had bij personen lijdend aan een erfelijke diabetes insipidus (Gilot e.a.,<sup>34</sup> Laczi e.a.,<sup>35</sup> Waggoner e.a.<sup>36</sup>). Daarentegen bleek het aan vasopressine verwante hormoon oxytocine een tegengesteld effect te hebben in die zin dat door dit peptide bij vrijwilligers 'het vergeten' werd bevorderd (Ferrier e.a.<sup>37</sup>). Een dergelijk effect was tot dan toe enkel bekend in het dieronderzoek (Van Wimersma Greidanus e.a.<sup>6</sup>).

Van de beschreven studies zijn nog enkele andere observaties het vermelden waard. Sommige auteurs berichtten dat er naast de effec-

ten op het geheugen ook in het algemeen verbetering van gedrag en gevoelens waar te nemen was. Deze staan in tabel X vermeld onder 'verbeterde stemming'. Het blijkt dat voor 80 van de 114 tot nu toe in de literatuur beschreven personen een verbeterd geheugen is gerapporteerd, terwijl de stemming verbeterde bij 19 van deze mensen. Opmerkelijk is het feit dat er geen effect van de peptidebehandeling was, juist bij die patiënten die gekenmerkt lijken te zijn door een ernstige en irreversibele hersenbeschadiging. Een anderszins belangrijke observatie is dat de manier waarop geheugenfuncties gemeten worden zeer te wensen overlaat: de testen meten niet specifiek het geheugen, maar een samenstel van psychologische functies en bovendien richt de aandacht in deze klinische studies zich te zeer op het korte-termijngeheugen (zie volgende par.).

Ten slotte een opmerking over de aard van het toegediende peptide: vanwege de klassiek-endocriene effecten van LVP (op diurese en cardiovasculair systeem) is het niet uit te sluiten dat de verbetering op cognitieve functies en stemming secundair is aan de regulering van bloeddruk en waterbalans. Dit geldt in het bijzonder voor de diabetes-insipidus-patiënten. Om dit interpretatieprobleem te voorkomen zouden in de toekomst dit soort klinische studies moeten worden uitgevoerd met een vasopressineanalogon vrij van klassiek-endocriene effecten.

### **Discussie over vasopressine en geheugenstoornissen bij de ouder wordende mens**

In dit hoofdstuk werd een overzicht gegeven van de huidige stand van kennis met betrekking tot het onderzoek van neuropeptiden en hun invloed op leren en geheugen bij proefdier en mens. Het bleek dat een aantal vormen van bij ratten experimenteel opgewekte geheugenstoornissen samenhangen met stoornissen in de vasopressinehuishouding van het organisme. De recente ontdekking dat er vasopressinerge banen bestaan buiten de hypothalamus verklaart hoe de gedragsactieve neuropeptiden hun 'target-site' in het zenuwstelsel kunnen bereiken. Dat deze neuronen eindigen op structuren die essentieel zijn voor leren en geheugen benadrukt het feit dat een verstoring in de centrale regulering van de vasopressineafgifte wellicht een rol speelt bij geheugenstoornissen. Ook een aantal studies bij de mens suggereren dat een vermindering in vasopressinespiegels



gepaard gaan met geheugenstoornissen. Zo is door sommige onderzoekers gerapporteerd dat oudere mensen en patiënten met een geheugenstoornis als gevolg van schedeltrauma verlaagde spiegels van het vasopressinetransporteiwit neurofysine-1 hebben (Legros<sup>38</sup>). Ook bleken patiënten lijdende aan de ziekte van Alzheimer in alle onderzochte hersendelen minder vasopressine te bevatten dan controleproefpersonen (Rossor e.a.<sup>39</sup>). Voorts zijn de observaties dat tumoren van de hypofyse of rond de derde hersenventrikel gepaard gaan met stoornissen in geheugenfunctie een indirecte aanwijzing dat ook in dit geval neuropeptiden betrokken zijn (Luria<sup>16</sup>).

Door deze resultaten wordt gesuggereerd dat neuropeptiden in tweeërlei opzicht voor het dementieonderzoek van belang zouden kunnen zijn. Het is in de eerste plaats voorstelbaar dat bij dementie een degeneratie heeft plaatsgevonden van vasopressinebevattende neuronen, waardoor te weinig functioneel actief neuropeptide is overgebleven. Vooral die hersensystemen zouden daardoor worden aangedaan die betrokken zijn bij de verwerking van zintuigelijke prikkels en bij het oproepen van in het geheugen opgeslagen informatie. In de tweede plaats zouden neuropeptiden zoals vasopressine een rol kunnen spelen bij de behandeling van de cognitieve functiestoornissen die samenhangen met dementie.

De preliminaire aard van een groot deel van de tot dusver uitgevoerde klinische studies waarschuwt tegen een te groot optimisme ten aanzien van een mogelijke therapeutische behandeling met vasopressine. In toekomstig onderzoek naar de relatie tussen neuropeptiden en geheugenstoornissen bij de ouder wordende mens zou dan ook met het volgende rekening gehouden moeten worden.

- a. Het belangrijkste punt betreft de psychologische testen die worden gebruikt om bij de mens geheugenstoornissen te meten. Het blijkt essentieel om nieuwe testen te ontwikkelen die beter kunnen differentiëren tussen verschillende aspecten van het geheugen (b.v. korte-termijn- versus lange-termijngeheugen; consolidatie versus retrieval, enz.). Bij de beoordeling van vasopressine-effecten dient met name gekeken te worden naar het geheugen voor reeds langer opgeslagen informatie (b.v. langer dan 6 uur na de leer-trial, omdat in het dierexperimentele onderzoek is gebleken dat vasopressine (in tegenstelling tot ACTH) een lange-termijneffect heeft dat nog dagen na peptidetoediening meetbaar is. Een dergelijke bevinding was dat de geheugenstoornis van ratten die vasopressine missen direct na de leer-trial niet meetbaar is: die is

- pas enkele uren later manifest. Voor de mens zou dit kunnen betekenen dat het reproduceren van het geleerde materiaal onmiddellijk na de leer-trial niet een goede parameter voor het gestoorde geheugen is. Toch wordt in het merendeel van het klinische onderzoek naar deze maat gekeken.
- b. Het is minder waarschijnlijk dat vasopressine een therapeutisch effect zal sorteren bij die patiënten waar uitgebreide structurele beschadiging van de hersenen heeft plaatsgevonden, vanwege het feit dat het peptide geen effect had bij patiënten met een ernstig schedeltrauma of chronisch alcoholisme. Een zelfde observatie werd gedaan met ratten die een laesie hebben in het limbische systeem en gestoord vermijdingsgedrag tentoonspreiden.
  - c. LVP, AVP en DDAVP zijn vanwege hun klassiek-endocriene effecten minder goed bruikbaar. Het gebruik van het neuropeptide DGAVP verdient om die reden de voorkeur. Voorts was de toedieningswijze van het peptide in alle tot nu toe uitgevoerde klinische studies een probleem vanwege de nadelen die aan de i.v. en i.m. toedieningswijze verbonden zijn en het feit dat de intranasale toediening niet kwantitatief kan plaatsvinden. Een vasopressinefragment dat beschermd is tegen afbraak en geen klassiek-endocriene bijeffecten meer heeft (en daardoor oraal kan worden ingenomen) zou deze problemen opheffen.
  - d. De mogelijkheid dat een verstoring in de centrale regulatie van de vasopressineuitscheiding gepaard gaat met de cognitieve functiestoornissen zou kunnen worden onderzocht door de gehalten aan vasopressine en neurofysine-1 te bepalen. Ook kunnen post-mortem-studies en onderzoek met behulp van immunohistochemische technieken belangrijke informatie geven over de vraag of inderdaad (pre)seniele dementie gepaard gaat met een degeneratie van peptiderge neuronen.

De tot nu toe verkregen informatie uit dierexperimenten en klinische studies suggereert dat voortgezet onderzoek naar de relatie tussen neuropeptiden en geheugenstoornissen zou kunnen bijdragen aan een beter begrip van de vaak met het ouder worden geassocieerde cognitieve functiestoornissen. Daartoe zal de aard van de geheugenstoornissen nauwkeurig moeten worden bestudeerd, en zal het eventuele anti-amnestische effect van neuropeptiden in goed gecontroleerde klinische studies moeten worden onderzocht.

## Literatuur

1. Stam, F. C., *Dementia*. Ciba-Geigy Arnhem 20-46 (1978).
2. Newcombe, F., *Memory: A neuropsychological approach*. Trends Neurosci. 3, 179-182 (1980).
3. Ree, J. M., van, B. Bohus, D. H. G. Versteeg en D. de Wied, *Neurohypophyseal principles and memory processes*. Biochem. Pharmacol. 27, 1793-1800 (1978).
4. Rigter, H. en J. C. Crabbe, *Modulation of memory by pituitary hormones and related peptides*. Vitamins and Hormones 37, 153-241 (1979).
5. Wied, D., de, *Peptides and adaptive behavior*. In: D. de Wied en P. A. van Keep (red.), *Hormones and the brain*. Pag. 103-114. MTP Press, Lancaster, G.B. (1980).
6. Wimersma Greidanus, Tj. B., van, B. Bohus en D. de Wied, *Vasopressin and oxytocin in learning and memory*. In: J. L. Martinez jr., R. A., Jensen, R. B. Messing, H. Rigter en J. L. McGaugh (red.), *Endogenous peptides in learning and memory processes*. (in druk 1981).
7. Wied, D., de, *Effects of peptide hormones on behavior*. In: W. F. Ganong en L. Martini (red.), *Frontiers in Neuroendocrinology*. Oxford Univ. Press, Londen-New York (1969).
8. Bohus, B., W. H. Gispen en D. de Wied, *Effect of lysine vasopressin and ACTH 4-10 on conditioned avoidance behavior of hypophysectomised rats*. Neuroendocrinol. 11, 137-143 (1973).
9. Buys, R., *Vasopressin and oxytocin innervation of the rat brain*. (Diss.) Universiteit van Amsterdam (1980).
10. Sofroniew, M. V. en A. Weindl, *Central nervous system distribution of vasopressin, oxytocin and neurophysin*. In: J. L. Martinez-jr., R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter en J. L. McGaugh, (red.) *Endogenous peptides in learning and memory processes*. (in press, 1981).
11. Dogterom, J., *the release and presence of vasopressin in plasma and cerebrospinal fluid as measured by radioimmunoassay; studies on vasopressin as a mediator of memory processes in the rat*. (Diss.) Rijksuniversiteit Utrecht (1977).
12. Wimersma Greidanus, Tj. B., van, J. Dogterom en D. de Wied, *Intraventricular administration of anti-vasopressin serum inhibits memory consolidation in rats*. Life Sci. 16, 637-644 (1975).
13. Wied, D., de en J. Jolles, *Neuropeptides derived from pro-opiocortin: behavioral, physiological and neurochemical effects*. Physiol. Rev. (in druk, 1981).
14. Wimersma Greidanus, Tj. B., van, B. Bohus en D. de Wied, *The role of vasopressin in memory processes*. In: W. H. Gispen, e.a. (red.), *Hormones, homeostasis and the Brain*. Pag. 135-141. (Prog. Brain. Res. 42). Elsevier, Amsterdam (1975).
15. Wimersma Greidanus, Tj. B., van, B. Bohus en D. de Wied, *CNS sites of action of ACTH, MSH and vasopressin in relation to avoidance behavior*. In: W. E. Strumpf en L. D. Grant (red.), *Anatomical neuroendocrinology*. Pag. 284-289. Karger, Bazel (1976).
16. Luria, A. R., *The Neuropsychology of memory*. Winston, Washington D.C. (1976).
17. Tanaka, M., E. R. de Kloet, D. de Wied en D. H. G. Versteeg, *Arginine<sup>8</sup>-vasopressin affects catecholamine metabolism in specific brain nuclei*. Life Sci. 20, 1799-1808 (1977).
18. Versteeg, D. H. G., E. R. de Kloet, Tj. B. van Wimersma Greidanus en D. de Wied, *Vasopressin modulates the activity of catecholamine containing neurons in specific brain regions*. Neurosci. Lett. 11, 69-73 (1979).
19. Gaillard, A. W. K., *ACTH analogs and human performance*. In: J. L. Martinez jr.,

- R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter en J. L. McGaugh, (red.), *Endogenous peptides in learning and memory processes*. (in druk, 1981).
20. Pigache, R. M. en H. Rigter. *Effects of peptides related to ACTH on mood and vigilance in man*. In: L. H. Rees en Tj. B. van Wimersma Greidanus (red.), *Frontiers in hormone research*. Karger, Bazel (in druk, 1981).
  21. Oliveros, J. C., M. K. Jandali, M. Timsit-Berthier, R. Remy, A. Benghezal en A. Audibert, *Vasopressin in amnesia*. *Lancet I*, 42 (1978).
  22. Le Boeuf, A., J. Lodge en P. G. Eames, *Vasopressin and memory in Korsakoff syndrome*. *Lancet II*, 1370 (1979).
  23. Blake, D. R., M. J. Dodd en J. Grimley Evans, *Vasopressin in amnesia*. *Lancet I*, 608 (1978).
  24. Tinklenberg, J. R. en P. A. Berger, *Behavioral and cognitive effects of ACTH and vasopressin analogues*. *Neurobiology of aging* (in druk).
  25. Jenkins, J. S., H. M. Mather, A. K. Coughlean en P. G. Jenkins, *Desmopressin and desglycinamide vasopressin in posttraumatic amnesia*. *Lancet I*, 39 (1981).
  26. Koch-Henriksen, N. en H. Nielsen, *Vasopressin in post-traumatic amnesia*. *Lancet I*, 38-39 (1981).
  27. Timsit-Berthier, M., H. Mantanus, M. C. Jacques en J. J. Legros. *Utilité de la lysine-vasopressine dans le traitement de l'amnésie post-traumatique*. *Acta Psychiat. Belg.* 80, 728-747 (1980).
  28. Verhoeven, W. M. A., A. F. M. M. Verdonck en J. M. van Ree, niet gepubliceerd.
  29. Legros, J. J., P. Gilot, X. Seron, J. Claessens, A. Adam, J. M. Moeglen, A. Audibert en P. Berchier, *Influence of vasopressin on learning and memory*. *Lancet I*, 41-42 (1978).
  30. Delwaide, P. J., J. M. Devoitille en M. Ylief, *Acute effects of drugs upon memory of patients with senile dementia*. *Acta Psychiat. Belg.* 80, 748-754 (1980).
  31. Weingartner, H., P. Gold, J. C. Ballenger, S. A. Smallberg, R. Summers, D. R. Rubinow, R. M. Post en F. K. Goodwin. *Effects of vasopressin on human memory functions*. *Science* 211, 601-603 (1981).
  32. Gold, P. W., J. C. Ballenger, H. Weingartner, F. K. Goodwin en R. M. Post, *Effects of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on behavior and cognition in primary affective disorders*. *Lancet I*, 992-994 (1979).
  33. Anderson, L. T., R. David, R. Bonnet en J. Dancis, *Passive avoidance learning in Lesch-Nyhan disease: effect of 1-desamino-8-arginine-vasopressin*. *Life Sci.* 24, 905-910 (1979).
  34. Gilot, P., J. Crabbe en J. J. Legros, *Bilan mnésique de cinq subjects présentant un diabète central idiopathique familial*. *Acta Psych. Belg.* 80, 755-761 (1980).
  35. Laczi, F., Zs. Valkusz, F. A. Laszlo, A. Wagner, T. Jandanhazy, A. Szasz, J. Szilard en G. Telegdy, *Effects of lysine-vasopressin and 1-desamino-8-D-arginine-vasopressin on the memory in healthy individuals and diabetes insipidus patients*. *Psychoneuroendocrinology* (in druk, 1981).
  36. Waggoner, R. W. jr., A. E. Slonim en S. H. Armstrong. *Improved psychological status of children under DDAVP therapy for central diabetes insipidus*. *Am. J. Psychiat.* 135, 361-362 (1978).
  37. Ferrier, B. M., D. J. Kennett en M. C. Devlin, *Influence of oxytocin on human memory processes*. *Life Sci.* 27, 2311-2317 (1980).
  38. Legros, J. J., *The radioimmunoassay of human neurophysins: contribution to the understanding of physiopathology of neurohypophyseal function*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 248, 281-303 (1975).
  39. Rossor, M. N., L. L. Iversen, C. Q. Mountjoy, M. Roth, J. Hawthorn, V. Y. Ang en J. S. Jenkins, *Arginine vasopressin and cholineacetyltransferase in brains of patients with Alzheimer-type senile dementia*. *Lancet II*, 1367-1368 (1980).